

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年6月28日 (28.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/46192 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 471/10, A61K 31/536, 31/4725, 31/517, 31/5415, A61P 25/00, 25/18, 25/24, 9/10, 25/08, 25/28, 25/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/09080

(22) 国際出願日: 2000年12月21日 (21.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11-364001  
1999年12月22日 (22.12.1999) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 津島正樹 (TSUSHIMA, Masaki) [JP/JP]. 多々内香織 (TADAUCHI, Kaori) [JP/JP]. 森 友久 (MORI, Tomohisa) [JP/JP]. 今井聖子 (IMAI, Masako) [JP/JP]. 工藤利秋 (KUDO, Toshiaki) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈

(74) 代理人: 今村正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル 5階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

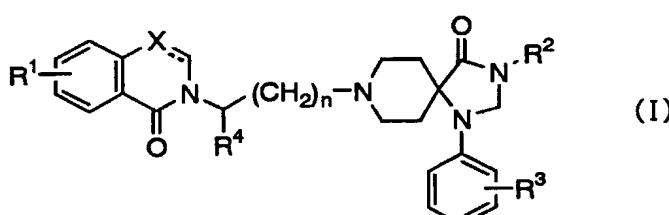
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: SPIRO COMPOUNDS USEFUL AS OPIOID δ RECEPTOR AGONIST

(54) 発明の名称: オピオイド δ 受容体作用薬として有用なスピロ化合物



substituted lower alkyl, or the like; and R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> are each independently hydrogen, halogeno, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, or the like.

(57) Abstract: Compounds of general formula (I) exhibiting affinity for opioid δ receptor, or salts thereof; and drugs containing the compounds or the salts as the active ingredient and being effective in the prevention and/or treatment of central nervous system diseases and peripheral nerve diseases wherein X is O, S, N or the like; n is 0, 1 or 2; the broken line represents the presence or absence of a bond; R<sup>1</sup> and R<sup>3</sup> are each independently hydrogen, halogeno, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, or the like.

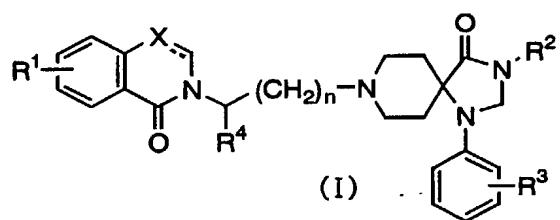
(統葉有)

WO 01/46192 A1



(57) 要約:

オピオイド $\delta$ 受容体に対して親和性を有する下記の一般式(I) :



[式中、XはO、S、Nなどを；nは0、1、2を；破線部分は結合の有無を；R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>は個々に独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されてもよい低級アルキル基などを；R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>は個々に独立して、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基などを表す。] で示される化合物又はその塩、及び該化合物又はその塩を有効成分として含有し、中枢神経系疾患および末梢神経系疾患の予防及び／又は治療に有用な医薬。

## 明 紹 書

オピオイド $\delta$ 受容体作用薬として有用なスピロ化合物

## 技術分野

本発明はオピオイド $\delta$ 受容体に対して親和性を有し、医薬の分野で有用なスピロ化合物、及び該化合物を有効成分として含有する医薬に関する。

## 背景技術

オピオイド受容体は、その薬理作用の違いから、主に $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ の3種類に分類される。1970年代に内因性オピオイドペプチドが発見され、その作用発現機構の研究に進展が見られるようになった。1990年代に入ってからは遺伝子解析によるオピオイド受容体の構造研究が進み、分子レベルの視点から作用発現機構が解明されるようになってきた。 $\delta$ 受容体についても、1992年に Evans、Kiefferらによる $\delta$ 受容体のクローニングの成功を基に、多くの分子レベルでの研究が医学、薬学の場で活発に行われている。

オピオイド $\delta$ 受容体の高次機能の解明はまだ進んでいないが、報告されている機能としては、オピオイド $\delta$ 受容体アゴニストが鎮痛活性を発現すること (D. E. Moulin, et. al., Pain, 1985, 23, 213) 、さらにはオピオイド $\delta$ 受容体アゴニストがオピオイド $\mu$ 受容体アゴニストやオピオイド $\kappa$ 受容体アゴニストにより誘発される副作用を減弱させる効果があること (Galligan, et. al., J. Pharm. Exp. Ther., 1984, 229, 641) などがある。オピオイド $\delta$ 受容体は中枢及び末梢神経系に広く存在することが知られており、その機能が多種多様にわたると考えられることから、有効かつ選択性のオピオイド $\delta$ 受容体作用薬を見出すことで、精神分裂病、鬱病、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、パーキンソン病をはじめとする中枢神経系疾患や疼痛をはじめとする末梢神経系疾患の治療に大きく貢献できる (Exp. Opin. Ther. Patents, 1999, 9, 353) 。

本発明の一般式 (I) と構造的に関連する化合物が、米国特許第 3155669 号明細書や同第 3155670 号明細書などに報告されている。しかしながら、これらの刊行物には、本発明の化合物及びそのオピオイド  $\delta$  受容体に対する親和性については何ら具体的に開示も示唆もされていない。

### 発明の開示

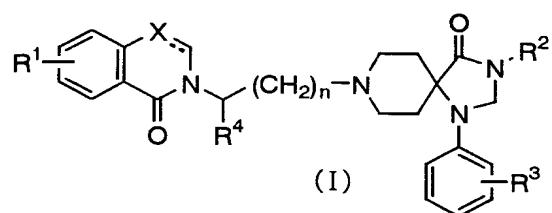
本発明の目的は、オピオイド  $\delta$  受容体に対して親和性を有する物質を提供することにあり、特に、有用なオピオイド  $\delta$  受容体作用薬を提供することにある。

また、本発明の別の目的は、オピオイド  $\delta$  受容体親和性を有し、中枢神経系疾患および末梢神経系疾患の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供することにある。

なお、本明細書において「オピオイド  $\delta$  受容体作用薬」とはオピオイド  $\delta$  受容体に対して結合能を有する化合物であることを意味しており、オピオイド  $\delta$  受容体に対するアゴニスト、アンタゴニスト、パーシャルアゴニスト、又はインバースアゴニストを含めて最も広義に解釈する必要がある。

本発明者らは、上記課題を解決するべく各種化合物について検討した。そして、一般式 (I) で示される化合物が強いオピオイド  $\delta$  受容体親和性を持つことを見出し、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は、下記の一般式 (I) :



[式中、

Xは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{NH}-$ 、又は $-\text{CH}_2-$ を表し、

nは0、1、又は2を表し、

—部分は単結合又は二重結合を表し、

R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、又は置換されてもよい低級アルコキシ基を表し、

R<sup>2</sup>は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、又は置換されてもよい低級アルケニル基を表し、

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、又は置換されてもよい低級アルコキシ基を表し、

R<sup>4</sup>は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、又は置換されてもよい低級アルケニル基を表す]

で表される化合物又はその塩を提供するものである。

また、本発明により、上記一般式（I）で表される化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。この発明の好ましい態様によれば、有効成分である上記の物質とともに製剤用添加物を含有する医薬組成物の形態の上記医薬が提供される。これらの医薬は中枢神経系疾患又は末梢神経系疾患の予防及び／又は治療に有用である。

また、本発明により上記一般式（I）及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質を含有するオピオイドδ受容体作用薬が提供される。

さらに本発明により、上記の医薬の製造のための上記一般式（I）及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の使用、並びに中枢神経系疾患又は末梢神経系疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記一般式（I）及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

## 発明を実施するための最良の形態

まず、本発明の新規化合物に関してさらに詳しく説明する。

本明細書において、置換基としての「低級アルキル基」又は「低級アルコキシ基」、あるいは置換基の一部を構成する「低級アルキル基」又は「低級アルコキシ基」とは、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合せの炭素数1～6、好ましくは1～4のアルキル基又はアルコキシ基を意味しており、その例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、シクロペンチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基などが挙げられる。同様に、置換基としての「低級アルケニル基」又は置換基の一部を構成する「低級アルケニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状、又は環状の炭素数2～6、好ましくは2～4のアルケニル基を意味しており、その例としてはビニル基、アリル基などが挙げられる。アルケニル部分を含む基においてアルケニル部分に含まれる二重結合の数は特に限定されず、アルケニル部分に含まれる二重結合はZ配置又はE配置のいずれでもよい。

また、「ハロゲン原子」とは、特に言及しない場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。

式(I)において、Xが表す基又は原子が-O-、-S-、-NH-、又は-CH<sub>2</sub>-である場合には、破線部分は存在せず、---が単結合となる。Xが-N=の場合、破線部分は結合を意味し、---が二重結合となる。Xが表す基又は原子は、好ましくは-O-である。

nが表す整数は、好ましくは1又は2であり、さらに好ましくは1である。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>が表す低級アルキル基、低級アルケニル基、あるいはR<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が表す低級アルコキシ基の一部を構成する低級アルキル基上の一以上の水素原子は置換されていてもよい。その置換基としては、好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルなどの飽和又は不飽和の3

～6員炭素環基を挙げることができる。この飽和又は不飽和の3～6員炭素環上の一以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の例としては、メチル基のような低級アルキル基、メトキシ基のような低級アルコキシ基、アリル基のような低級アルケニル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N, N-ジ(低級アルキル)アミノ基、N, N-ジ(置換低級アルキル)アミノ基(置換基の例としては、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、N, N-ジ(低級アルキル)アミノ、ニトロ、カルバモイル、N, N-ジ(低級アルキル)カルバモイル、カルボキシル、(低級アルコキシ)カルボニル、(低級アルキル)カルボニル)、ニトロ基、カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基のようなN, N-ジ(低級アルキル)カルバモイル基(置換基の例としては、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、N, N-ジ(低級アルキル)アミノ、ニトロ、カルバモイル、N, N-ジ(低級アルキル)カルバモイル基、カルボキシル基、(低級アルコキシ)カルボニル基、(低級アルキル)カルボニル基)、カルボキシル基、メトキシカルボニル基のような(低級アルコキシ)カルボニル基、(置換低級アルコキシ)カルボニル基(置換基の例としては、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、N, N-ジ(低級アルキル)アミノ、ニトロ、カルバモイル、N, N-ジ(低級アルキル)カルバモイル、カルボキシル、(低級アルコキシ)カルボニル、(低級アルキル)カルボニル)、アセチル基のような(低級アルキル)カルボニル基、(置換低級アルキル)カルボニル基(置換基の例としては、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、N, N-ジ(低級アルキル)アミノ、ニトロ基、カルバモイル、N, N-ジ(低級アルキル)カルバモイル、カルボキシル、(低級アルコキシ)カルボニル、(低級アルキル)カルボニル)などが挙げられ、好ましい置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N, N-ジ(低級アルキル)アミノ基、N, N-ジ(置換低

級アルキル) アミノ基、N, N-ジ(低級アルキル)カルバモイル基などが挙げられ、さらに好ましい置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、N, N-ジ(低級アルキル)カルバモイル基などが挙げられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>として好ましいのは水素原子、置換されてもよい低級アルコキシ基であり、特に好ましいのは、水素原子、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基などの無置換低級アルコキシ基である。

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>として好ましいのは水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基であり、特に好ましくは、R<sup>2</sup>として水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、シクロペンチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、置換シクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基、置換シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、置換ベンジル基、フェニルエチル基、置換フェニルエチル基などであり、R<sup>4</sup>として水素原子、ベンジル基、置換ベンジル基、フェニルエチル基、置換フェニルエチル基などである。

一般式(I)で表される化合物のうち、好ましい化合物群としては、Xが-O-、-S-、-N=、-NH-、又は-CH<sub>2</sub>-であり、nが1又は2であり、---が単結合又は二重結合であり、R<sup>1</sup>が水素原子又は置換されてもよい低級アルコキシ基であり、R<sup>2</sup>が水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基であり、R<sup>3</sup>が水素原子又は置換されてもよい低級アルコキシ基であり、R<sup>4</sup>が水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基である化合物が挙げられる。

また別のより好ましい化合物群としては、Xが-O-であり、nが1であり、---が単結合であり、R<sup>1</sup>が水素原子又は低級アルコキシ基であり、R<sup>2</sup>が水素原子又は飽和若しくは不飽和の3～6員炭素環基で置換されてもよい低級アルキル基であり、R<sup>3</sup>が水素原子又は低級アルコキシ基であり、R<sup>4</sup>が水素原子又は飽和若しくは不飽和の3～6員炭素環基で置換されてもよい低級アルキル基である化

合物が挙げられる。

一般式 (I) で表される化合物の好ましい具体例としては、

1. 8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン
2. 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン
3. 3-(2-フェニルエチル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン
4. 3-(4-N,N-ジエチルカルバモイルベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン
5. 8-[3-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン
6. 3-ベンジル-8-[3-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン
7. 3-シクロプロピルメチル-8-[3-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン
8. 8-[2-(2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン
9. 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-4H-1,

3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,  
8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

10. 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

11. 8-[2-(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

12. 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

13. 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

14. 8-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

15. 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

16. 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

17. 8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-(3-メトキシフェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

18. 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾ

オキサジン-4-オン-3-イル)エチル] - 1 - (3-メトキシフェニル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン  
19. 8 - [(S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル) - 3-フェニルプロピル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン  
20. 3-ベンジル-8 - [(S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル) - 3-フェニルプロピル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン  
21. 3-シクロプロピルメチル-8 - [(S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル) - 3-フェニルプロピル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン  
22. 8 - [(R) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル) - 3-フェニルプロピル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン  
23. 3-ベンジル-8 - [(R) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル) - 3-フェニルプロピル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン  
24. 3-シクロプロピルメチル-8 - [(R) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル) - 3-フェニルプロピル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン  
25. 3-シクロプロピルメチル-8 - [2 - (2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン  
26. 3-イソプロピル-8 - [2 - (2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン  
27. 3-シクロヘキシルメチル-8 - [2 - (2, 3-ジヒドロ-4H-1,

3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,  
8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

28. 3-メチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

29. 3-(4-フルオロベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

30. 3-(3-フルオロベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

31. 3-(4-メチルベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

32. 3-(3-メチルベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

33. 3-(2-メチルベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

34. 3-(4-メトキシベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

35. 3-(3-メトキシベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

36. 3-エチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオ

キサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

37. 3-(2-フルオロベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

38. 3-(2-クロロベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

39. 3-(2-メトキシベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

40. 3-(2-シアノベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

41. 3-(2-ブロモベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

42. 8-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン-2-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

43. 3-ベンジル-8-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン-2-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

44. 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン-2-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

45. 8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-

オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

46. 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

47. 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

48. 3-ベンジル-8-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

49. 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

50. 8-[2-(3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

51. 3-ベンジル-8-[2-(3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

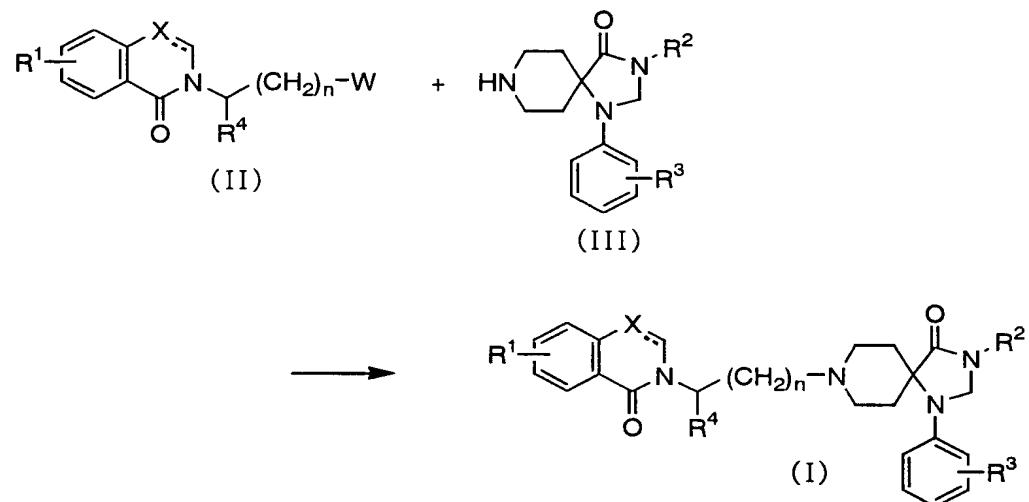
52. 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

が挙げられるが、本発明の範囲はこれらの例に限定されることはない。

また、上記の式(I)で表される化合物は1又は2以上の不斉炭素を有する場合があり、不斉炭素に基づく立体異性体（光学異性体又はジアステレオ異性体）として存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体の他、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含され、それらの任意の物質

を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。さらに、上記の式（I）で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、Z体又はE体のいずれかの幾何異性体、又はそれらの混合物として存在する場合があるが、これらはいずれも本発明の範囲に包含され、本発明の医薬の有効成分として純粋な形態の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

次に、本発明の式（I）の化合物の製造方法に関してさらに詳しく説明する。本発明の式（I）の化合物は、下記に示す方法により製造することができる。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、nは前記一般式（I）で定義されたものと同じ意味を表し、Wはフッ素原子を除くハロゲン原子、パラトルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの脱離基を表す。]

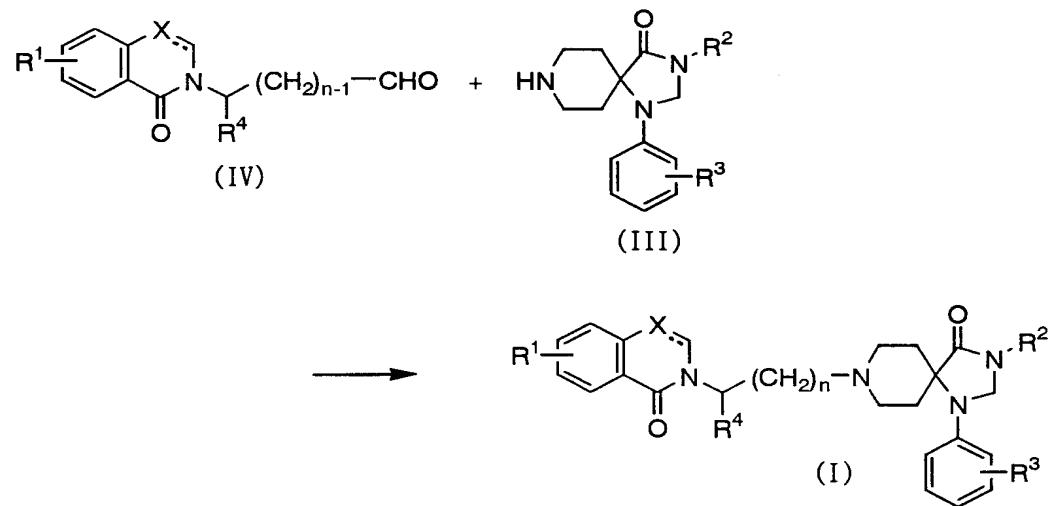
上記式（II）の化合物は、式（II）の類似化合物である3-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オンの製造法を報告している Tetrahedron, 1992, 48, 4963 に記載の方法を改良して製造することができ、その製造法は本明細書の参考例1、3、及び4に具体的に示されている。

式（III）の化合物は市販の試薬として入手することができ、あるいは米国特許第3155670号明細書、同第3238216号明細書、特公昭45-41223号公報などに記載の方法に準じて、もしくは改良して得ることもでき、さらに本明細書の参考例5

に記載している方法に準じて得ることもできる。

本発明による一般式 (I) の化合物は、上記式 (II) の化合物と上記式 (III) の化合物とを、反応に関与しない溶媒（例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイドなど）中で、塩基（例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど）の存在下、20～100°C、好ましくは20～50°Cの反応温度で、2～48時間、好ましくは16～24時間反応させることにより得ることができる。

また、本発明の新規化合物のうちnが1もしくは2の化合物については、下記に示す方法によっても製造することができる。



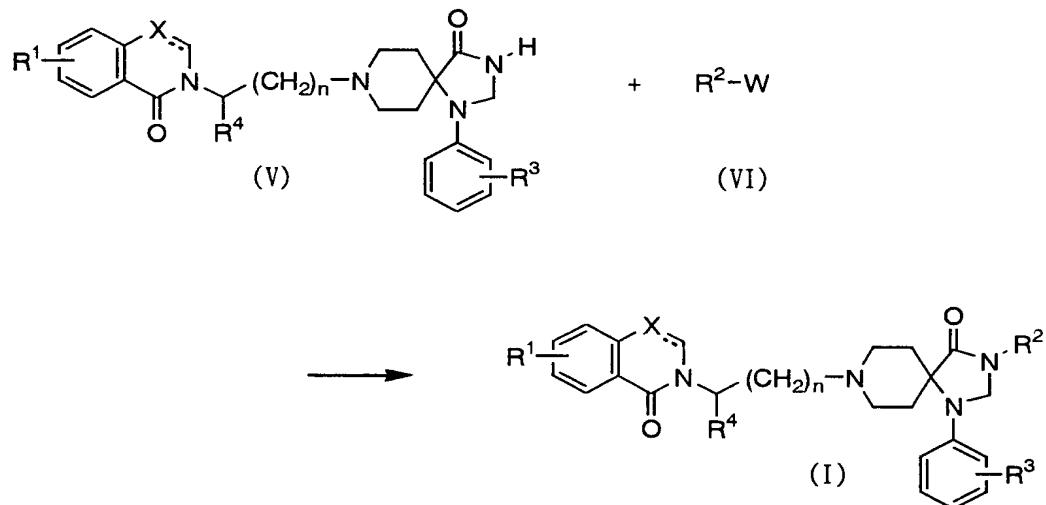
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Xは前記一般式 (I) で定義されたものと同じ意味を表し、nは1又は2を表す。]

上記式 (IV) の化合物も、式 (II) の化合物の場合と同様に *Tetrahedron*, 1992, 48, 4963 に記載の方法を改良して製造することができ、その製造法は本明細書の参考例2に記載されている。

本発明による一般式 (I) の化合物は、上記式 (IV) の化合物と上記式 (III)

の化合物とを、反応に関与しない溶媒（例えばジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキサイドなど）中で、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、酢酸の存在下、20～50°C、好ましくは20～30°Cの反応温度で、2～48時間、好ましくは5～16時間反応させることにより得ることができる。

さらに、本発明の新規化合物は一般式（I）のR<sup>2</sup>がHである式（V）の化合物からも製造することができる。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、nは前記一般式（I）で定義されたものと同じ意味を表し、Wはフッ素原子を除くハロゲン原子、パラトルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの脱離基を表す。]

上記式(V)の化合物は、前述の2つの方法のどちらかで製造することができる。

上記式（VI）の化合物は市販の試薬として入手することができ、又はR<sup>2</sup>—O—H（R<sup>2</sup>は前記一般式（I）で定義されたものと同じ意味を表す）の構造式で表されるアルコールより容易に誘導することができる。

本発明による一般式（I）の化合物は、式（V）の化合物と式（VI）の化合物とを、反応に関与しない溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイドなど）中で、塩基（例えば水素化ナトリウム、

水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在下、20～100°C、好ましくは20～30°Cの反応温度で、1～6時間、好ましくは2～5時間反応させることにより得ることができる。

本発明の化合物の合成において、反応混合物からの目的物の精製は、合成化学においてよく用いられている方法、すなわち反応物を水と水に任意に混和しない有機溶媒（例えばベンゼン、トルエン、酢酸エチル、酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン、クロロホルム、ジクロロメタンなど）とに分配抽出した後、濃縮して、結晶化することなどにより行われる。また、必要に応じて例えば、アルミナ又はシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによる分画精製も実施される。

本発明の代表的な化合物の製造方法については、本明細書の実施例に具体的かつ詳細に説明されている。従って、上記の一般的な製造方法及び後述の実施例の説明を基にして、原料化合物、反応試薬、反応条件などを適宜選択することにより、また必要に応じて実施例に開示された方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、当業者は上記一般式(I)に包含される化合物をいずれも製造することができる。

本発明による式(I)の化合物は塩として存在することもあり、好ましくは薬理学的に許容しうる塩として存在することができる。そのような塩としては、医学上許される非毒性塩が挙げられるが、例えば塩酸塩等のハロゲン化水素塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸一水素塩、又はリン酸二水素塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等のスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、グリコール酸塩、又はトリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩等を挙げることができる。

また、本発明による式(I)の化合物又はその塩は水和物又は溶媒和物として存在する場合があるが、これらの物質も本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されない。例えば、エタノール、アセトン、テト

ラヒドロフラン、ジオキサンなどを例示することができるが、これらに限定されることはない。

本発明による式（I）の化合物は、オピオイドδ受容体に対して親和性を有するという特徴がある。従って、本発明による式（I）の化合物及び薬理学上許容されるその塩からなる群から選ばれる物質は、オピオイドδ受容体が関与する精神分裂病、鬱病、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、パーキンソン病をはじめとする中枢神経系疾患や疼痛をはじめとする末梢神経系疾患などの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。本発明の医薬の有効成分としては、上記物質の水和物又は溶媒和物を用いてもよい。

本発明による式（I）の化合物及び薬理学上許容されるその塩からなる群から選ばれる物質は、それ自体を医薬として用いてもよい。もっとも、本発明の医薬は、好ましくは上記の物質とともに1又は2種以上の製剤用添加物を含む医薬組成物として提供され、経口又は非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与、脊髄内投与等）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。医薬組成物には2種以上の上記物質を組み合せて配合してもよい。

本発明による式（I）の化合物及び薬理学上許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型として調製される。具体的には、静脈内投与用又は筋肉内投与用などの注射剤、点滴剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水性坐剤などの非経口投与用の製剤、あるいは錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠、シロップ剤などの経口投与用の製剤のいずれかの製剤形態として調製することができる。

これらの医薬組成物は、それらの製造に通常用いられている製剤用添加物、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、增量剤、浸潤化剤、表面活性剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤、着色剤などを用いて常法により製造することができる。賦形剤としては、例えば

乳糖、果糖、ブドウ糖、コーンスター、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウムなどが、結合剤としては、例えばメチルセルロース又はその塩、エチルセルロース、ジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などが、その他の添加剤としてシロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。また、その他、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤などを添加して製造することができる。

医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常、全組成物中0.1～5.0重量%、好ましくは0.5～2.0重量%程度である。投与量は、用法、患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、成人1日当たり1～1000mg、好ましくは1～300mgの投与量であり、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

### 実施例

本発明を以下の実施例及び試験例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 参考例 1 3-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン

(a) N-(2-ヒドロキシエチル)サリチルアミド

サリチル酸5.00gをジクロロメタン100mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン11.1mlとクロロギ酸イソブチル10.3mlを加え同温度にて

1時間攪拌した。反応混合物に水100mlを加え、分液後、水層をジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去してサリチル酸の活性エステルを得た。

上記のサリチル酸活性エステルをジクロロメタン100mlに溶解し、氷冷下、2-アミノエタノール2.4mlを加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に水100mlを加え、分液後、水層をジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去してサリチルアミドの炭酸エステルを得た。

上記のサリチルアミド炭酸エステルをメタノール100mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液10.9mlを加え、室温にて30分攪拌した。メタノールを減圧下にて留去した後、水100mlを加え、1N塩酸水溶液でpH=2に調整し、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1:2)を用いて精製して表題の化合物を2.639g得た。収率40%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.35 (1H, q, J=5Hz), 3.64 (2H, q, J=5Hz), 3.73 (1H, t, J=5Hz), 3.86 (2H, t, J=5Hz), 6.85 (1H, t, J=7Hz), 7.00 (1H, d, J=7Hz), 7.40 (2H, m)  
MS (TSP) ; m/z 182 (MH<sup>+</sup>)

(b) 3-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン

N-(2-ヒドロキシエチル)サリチルアミド2.50gをギ酸25mlに溶解し、37%ホルムアルデヒド水溶液25mlを加え、100°Cで1.5時間攪拌した。反応終了後減圧下にてギ酸を留去し、水100mlを加え5N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10に調整した後、ジクロロメタン100mlで2回抽

出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1:2）を用いて精製して表題の化合物を2.035g得た。収率76%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.59 (1H, t, J=5Hz), 3.71 (2H, t, J=5Hz), 3.87 (2H, q, J=5Hz), 5.29 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.12 (1H, t, J=7Hz), 7.45 (1H, t, J=7Hz), 7.95 (1H, d, J=7Hz)

MS (TSP) ; m/z 194 (MH<sup>+</sup>)

(c) 3-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン

3-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン210mgをアセトニトリル4mlに溶解し、氷冷下、トリフェニルホスフィン486mgと四臭化炭素615mgを加え、室温にて30分攪拌した。反応混合物に水10mlを加え、ジクロロメタン10mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=4:1）を用いて精製して表題の化合物を219mg得た。収率78%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.64 (2H, t, J=5Hz), 3.97 (2H, q, J=5Hz), 5.34 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.13 (1H, t, J=7Hz), 7.47 (1H, t, J=7Hz), 7.95 (1H, d, J=7Hz)

MS (EI) ; m/z 255 (M<sup>+</sup>), 257

参考例2 2-ホルミルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン

## (a) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン

2-フェニルエチルアミン 1.00 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 1.38 ml とクロロギ酸エチル 0.95 ml を加え同温度にて 30 分攪拌した。反応混合物に水 20 ml を加え、分液後、水層をジクロロメタン 20 ml で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して N-エトキシカルボニル-2-フェニルエチルアミンを得た。

上記の N-エトキシカルボニル-2-フェニルエチルアミンとポリリン酸 31 g を混合し、150°C にて 2 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に氷 50 g と水 50 ml を加え、ジクロロメタン 50 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2 → 酢酸エチル）を用いて精製して表題の化合物を 793 mg 得た。収率 63%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.00 (2H, t, J = 6 Hz), 3.58 (2H, m), 6.96 (1H, br-s), 7.22 (1H, d, J = 7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (TSP) ; m/z 148 (MH<sup>+</sup>)

## (b) 2-エトキシカルボニルメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン 561 mg を無水テトラヒドロフラン 11 ml に溶解し、アルゴン気流下、-78°C にて、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M) 4.2 ml を加え、-30°C にて 30 分攪拌した。再び、-78°C に冷却し、ブロモ酢酸エチル 0.63 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸

マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=4：1→3：1）を用いて精製して表題の化合物を832mg得た。収率94%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=6Hz), 3.07 (2H, t, J=6Hz), 3.67 (2H, m), 4.22 (2H, q, J=6Hz), 4.34 (2H, s), 7.19 (1H, d, J=7Hz), 7.34 (1H, t, J=7Hz), 7.43 (1H, t, J=7Hz), 8.08 (1H, d, J=7Hz)

MS (TSP) ; m/z 234 (MH<sup>+</sup>)

(c) 2-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン

2-エトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン726mgをエタノール14mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム589mgを加え、室温にて4.5時間攪拌した。反応混合物に5N塩酸水溶液3.1mlを加え室温にて30分攪拌した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、酢酸エチル）を用いて精製して表題の化合物を532mg得た。収率89%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.00 (2H, t, J=6Hz), 3.49 (1H, t, J=5Hz), 3.65 (2H, t, J=6Hz), 3.72 (2H, t, J=5Hz), 3.87 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=7Hz), 7.33 (1H, t, J=7Hz), 7.43 (1H, t, J=7Hz), 8.04 (1H, d, J=7Hz)

MS (TSP) ; m/z 192 (MH<sup>+</sup>)

(d) 2-ホルミルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン

オキザリルクロライド 8.7  $\mu$ l をジクロロメタン 2 ml に溶解し、アルゴン気流下、-78°Cにて、ジメチルスルホキシド 0.14 ml を加え、同温度にて 5 分攪拌した。-78°Cにて、2-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン 95.8 mg を溶解させたジクロロメタン溶液 2 ml を加え、同温度にてさらに 30 分攪拌した。-78°Cにて、トリエチルアミン 0.35 ml を加え、室温にてさらに 30 分攪拌した。反応混合物に水 5 ml を加え、分液後、水層をジクロロメタン 5 ml で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して表題の化合物を 94.8 mg 得た。収率 100%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 3.09 (2H, t, J = 6 Hz), 3.63 (2H, t, J = 6 Hz), 4.41 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7 Hz), 9.70 (1H, s)

参考例 3 3-(2-ブロモエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-オン

(a) N-メトキシカルボニルメチル-2-ニトロベンズアミド

2-ニトロ安息香酸 2.00 g とグリシンメチルエステル塩酸塩 1.506 g を N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.754 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC·HCl) 2.761 g、トリエチルアミン 3.3 ml を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応混合物に水 60 ml を加え、ジクロロメタン 60 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) を用いて精製して表題の化合物を 2.420 g 得た。収率 85%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 3.82 (3H, s), 4.28 (2

H, d, J = 5 Hz), 6.39 (1H, br-s), 7.55~7.75 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (TSP) ; m/z 239 (MH<sup>+</sup>)

(b) 3-メトキシカルボニルメチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン

N-メトキシカルボニルメチル-2-ニトロベンズアミド 1.00 g をエタノール 20 mL に溶解し、10% パラジウム/炭素 100 mg を加え、水素ガス気流下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物より触媒を濾過し、溶媒を減圧下にて留去して N-メトキシカルボニルメチル-2-アミノベンズアミドを得た。

上記の N-メトキシカルボニルメチル-2-アミノベンズアミドにオルトギ酸エチル 20 mL を加え、155°C にて 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2）を用いて精製して表題の化合物を 185 mg 得た。収率 19%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.81 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.53 (1H, t, J = 7 Hz), 7.70~7.85 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (TSP) ; m/z 219 (MH<sup>+</sup>)

(c) 3-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-オン

3-メトキシカルボニルメチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン 185 mg をエタノール 3.8 mL に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 151 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム 75 mg を加え、さらに室温にて 13 時間攪拌した。反応混合物に 5 N 塩酸水溶液 1.2 mL を加え室温にて 30 分攪拌した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1）

を用いて精製して表題の化合物を 145 mg 得た。収率 95 %。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.78 (1H, t, J = 5 Hz), 3.69 (2H, t, J = 5 Hz), 3.88 (2H, q, J = 5 Hz), 4.28 (1H, br-s), 4.73 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 7 Hz), 6.91 (1H, t, J = 7 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (TSP) ; m/z 193 (MH<sup>+</sup>)

(d) 3-(2-ブロモエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-オン

3-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-オン 8.7. 3 mg をアセトニトリル 2 ml に溶解し、氷冷下、トリフェニルホスフィン 143 mg と四臭化炭素 181 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物にトリフェニルホスフィン 59.5 mg と四臭化炭素 75.3 mg を加え、さらに室温にて 30 分攪拌した。反応混合物に水 10 ml を加え、ジクロロメタン 10 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 1）を用いて精製して表題の化合物を 70.3 mg 得た。収率 61 %。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.63 (2H, t, J = 5 Hz), 3.92 (2H, t, J = 5 Hz), 4.78 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 7 Hz), 6.92 (1H, t, J = 7 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (FAB) ; m/z 255 (MH<sup>+</sup>), 257

参考例 4 3-(2-ブロモエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン

## (a) N-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロベンズアミド

参考例3 (a) で得られたN-メトキシカルボニルメチル-2-ニトロベンズアミド515mgをエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム409mgを加え、50°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、5N塩酸水溶液2.16mlを加え、室温で30分攪拌した。沈殿物を濾過した後、溶媒を減圧下にて留去して表題の化合物を425mg得た。収率94%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.59 (2H, m), 3.84 (2H, m), 6.46 (1H, br-s), 7.50~7.75 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=7Hz)

MS (TSP) ; m/z 211 (MH<sup>+</sup>)

## (b) N-(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノベンズアミド

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロベンズアミド425mgをエタノール10mlに溶解し、10%パラジウム/炭素42.5mgを加え、水素ガス気流下、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物より触媒を濾過し、溶媒を減圧下にて留去して表題の化合物を335mg得た。収率92%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.59 (1H, t, J=7Hz), 3.60 (2H, q, J=7Hz), 3.83 (2H, q, J=7Hz), 5.50 (2H, br-s), 6.51 (2H, br-s), 6.60~6.70 (2H, m), 7.20~7.40 (2H, m)

MS (TSP) ; m/z 181 (MH<sup>+</sup>)

## (c) 3-(2-ホルミルオキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノベンズアミド335mgをギ酸10mlに溶解し、100°Cで11時間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去した後、水10mlを加えジクロロメタン10mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、酢酸エチル）を用いて精製して表題の化合物を 338 mg 得た。収率 83%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.31 (2H, t, J = 7 Hz), 4.53 (2H, t, J = 7 Hz), 7.53 (1H, m), 7.73 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (TSP) ; m/z 219 (MH<sup>+</sup>)

(d) 3-(2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン

3-(2-ホルミルオキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン 323 mg をエタノール 6.4 ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1.63 ml を加え、室温で 10 分攪拌した。溶媒を減圧下にて留去した後、ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1 溶液 20 ml を加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。再び、溶媒を減圧下にて留去して、表題の化合物を 273 mg 得た。収率 97%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.16 (1H, br-s), 4.01 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 7 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7 Hz), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (TSP) ; m/z 191 (MH<sup>+</sup>)

(e) 3-(2-ブロモエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン  
3-(2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン 266 mg をアセトニトリル 5.3 ml に溶解し、氷冷下、トリフェニルホスフィン 624 mg と四臭化炭素 789 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合

物に水30m1を加え、ジクロロメタン30m1で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：1）を用いて精製して表題の化合物を273mg得た。収率77%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.78 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, t, J=7Hz), 7.53 (1H, t, J=7Hz), 7.70~7.85 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=7Hz)

MS (TSP) ; m/z 253 (MH<sup>+</sup>), 255

参考例5 3-ベンジル-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

(a) 8-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン  
1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン2.00gをジクロロメタン20m1とメタノール20m1の混合溶液に溶解し、二炭酸tert-ブチル2.98m1とジイソプロピルエチルアミン2.26m1を加え、室温にて14時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去した後、水50m1を加え、ジクロロメタン50m1で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：1）を用いて精製して表題の化合物を2.173g得た。収率76%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.51 (9H, s), 1.69 (2H, d, J=14Hz), 2.56 (2H, br-s), 3.54 (2H, br-s), 4.05 (2H, br-s), 4.76 (2H, s), 6.70~6.90 (4H, m), 7.20~7.30 (2H, m)

MS (TSP) ; m/z 332 (MH<sup>+</sup>)

(b) 3-ベンジル-8-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

8-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン 1. 441 g を N, N-ジメチルホルムアミド 28 ml に溶解し、水素化ナトリウム (60%、油性) 521 mg を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。氷冷下、ベンジルプロマイド 1.81 ml を加え、室温にてさらに 1 時間攪拌した。反応混合物に水 50 ml を加え、ジクロロメタン 70 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 4 : 1) を用いて精製して表題の化合物を 1.710 g 得た。収率 94%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.51 (9H, s), 1.65 (2H, d, J = 14 Hz), 2.58 (2H, br-s), 3.62 (2H, br-s), 4.05 (2H, br-s), 4.56 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 7 Hz), 6.81 (1H, t, J = 7 Hz), 7.15~7.40 (8H, m)

MS (EI) ; m/z 421 (M<sup>+</sup>)

(c) 3-ベンジル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

3-ベンジル-8-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン 1.671 g に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 32 ml を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去した後、ジイソプロピルエーテル 50 ml を加えると生成物が沈殿した。沈殿物を濾過し乾燥して、表題の化合物を 1.561 g 得た。収率 91%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.86 (2H, d, J = 14 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 5 Hz, 14 Hz), 3.43 (2H, d, J = 1

2 H z) , 3. 9 6 (2 H, q, J = 1 2 H z) , 4. 6 1 (1 H, s) , 4. 6 2 (1 H, s) , 6. 8 0 ~ 6. 9 0 (2 H, m) , 7. 2 0 ~ 7. 4 5 (8 H, m)

MS (E I) ; m/z 3 2 1 (M<sup>+</sup>)

参考例 1、2、3、4、5のいずれかで用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は参考例 1、2、3、4、5のいずれかと同様の方法、もしくはそれらを組み合わせた方法を用いて以下の化合物を合成した。

参考例 6 3-(3-ブロモプロピル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2. 2 3 (2 H, p, J = 1 6 H z) , 3. 4 5 (2 H, t, J = 1 6 H z) , 3. 6 8 (2 H, t, J = 1 6 H z) , 5. 2 4 (2 H, s) , 6. 9 8 (1 H, d, J = 9 H z) , 7. 1 2 (1 H, t, J = 9 H z) , 7. 4 5 (1 H, t, J = 9 H z) , 7. 9 5 (1 H, d, J = 9 H z)

MS (E I) ; m/z 2 6 9 (M<sup>+</sup>) , 2 7 1

参考例 7 3-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3. 6 4 (2 H, t, J = 6 H z) , 3. 8 3 (3 H, s) , 3. 9 7 (2 H, t, J = 6 H z) , 5. 2 9 (2 H, s) , 6. 9 2 (1 H, d, J = 9 H z) , 7. 0 5 (1 H, dd, J = 9 H z, 3 H z) , 7. 4 2 (1 H, d, J = 3 H z)

MS (E I) ; m/z 2 8 5 (M<sup>+</sup>) , 2 8 7

参考例 8 3-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.63 (2H, t, J=6Hz), 3.84 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6Hz), 5.32 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.67 (1H, d, J=9Hz), 8.87 (1H, d, J=9Hz)

MS (EI) ; m/z 285 (M<sup>+</sup>), 287

参考例9 3-[(S)-1-ホルミル-2-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.45 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.70 (1H, d, J=9Hz), 4.86 (1H, d, J=9Hz), 6.85~7.50 (8H, m), 7.92 (1H, d, J=9Hz), 9.71 (1H, s)

参考例10 3-[(R)-1-ホルミル-2-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.45 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.70 (1H, d, J=9Hz), 4.86 (1H, d, J=9Hz), 6.85~7.50 (8H, m), 7.92 (1H, d, J=9Hz), 9.71 (1H, s)

参考例11 3-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.66 (2H, t, J=6Hz), 4.04 (2H, t, J=6Hz), 4.74 (2H, s), 7.20~7.40 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=7Hz)

MS (EI) ; m/z 271 (M<sup>+</sup>), 273

参考例 1 2 2-(2-ブロモエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.05 (2H, t, J=6Hz), 3.64 (1H, t, J=6Hz), 3.71 (2H, t, J=6Hz), 3.94 (2H, t, J=6Hz), 7.19 (1H, d, J=7Hz), 7.34 (1H, t, J=7Hz), 7.43 (1H, t, J=7Hz), 8.06 (1H, d, J=7Hz)

MS (EI) ; m/z 253 (M<sup>+</sup>), 255

参考例 1 3 3-ホルミルメチル-2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.92 (3H, s), 4.48 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.00~7.10 (2H, m), 7.55 (1H, m), 9.70 (1H, s)

参考例 1 4 3-シクロプロピルメチル-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.31 (2H, q, J=7Hz), 0.62 (2H, q, J=7Hz), 1.01 (1H, m), 1.93 (2H, d, J=14Hz), 3.01 (2H, dt, J=5Hz, 14Hz), 3.32 (2H, d, J=7Hz), 3.39 (2H, dd, J=12Hz, 5Hz), 3.90 (2H, m), 4.83 (2H, s), 6.89 (1H, t, J=7Hz), 6.95 (2H, d, J=7Hz), 7.32 (2H, t, J=7Hz)

MS (TSP) ; m/z 286 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ

[4, 5] デカン-4-オン

参考例1で得られた3-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン581mgと1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン437mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、炭酸カリウム392mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応混合物に水50mlを加え、ジクロロメタン50mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ジクロロメタン:メタノール=10:1)を用いて精製して表題の化合物を295mg得た。収率38%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; δ(ppm) 1.72(2H, d, J=14Hz), 2.60~2.77(4H, m), 2.81~2.97(4H, m), 3.70(2H, t, J=6Hz), 4.73(2H, s), 5.34(2H, s), 6.56(1H, br-s), 6.81~6.90(3H, m), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.13(1H, t, J=8Hz), 7.18~7.30(2H, m), 7.46(1H, t, J=8Hz), 7.98(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) ; m/z 407(MH<sup>+</sup>)

実施例2 3-ベンジル-8-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン-2-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例5で得られた3-ベンジル-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン トリフルオロ酢酸塩90.6mgと参考例2で得られた2-ホルミルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オン47.4mgをジクロロエタン1.3mlに溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド66.1mgと酢酸0.12mlを加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mlを加えた後、ジ

クロロメタン 5 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒、ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1）を用いて精製して表題の化合物を 87.2 mg 得た。収率 85%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.69 (2H, d, J = 14 Hz), 2.60~2.75 (4H, m), 2.90~3.00 (4H, m), 3.05 (2H, t, J = 7 Hz), 3.68 (2H, t, J = 7 Hz), 3.75 (2H, t, J = 7 Hz), 4.54 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.70~7.50 (13H, m), 8.08 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (TSP) ; m/z 495 (MH<sup>+</sup>)

実施例 3 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

実施例 1 で得られた 8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン 50 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、水素化ナトリウム（55%、油性）1.6 mg を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。氷冷下、ベンジルブロマイド 51 μl を加え、室温にてさらに 1 時間攪拌した。反応混合物に水 5 ml を加え、ジクロロメタン 5 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1）を用いて精製して表題の化合物を 31.2 mg 得た。収率 51%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.69 (2H, d, J = 14 Hz), 2.60~2.80 (4H, m), 2.82~3.10 (4H, m), 3.71 (2H, t, J = 6 Hz), 4.54 (2H, s), 4.59 (2H, s), 5.

3.5 (2 H, s), 6.74~6.84 (3 H, m), 7.01 (1 H, d,  $J = 8$  Hz), 7.10~7.24 (3 H, m), 7.24~7.72 (5 H, m), 7.46 (1 H, t,  $J = 8$  Hz), 7.98 (1 H, d,  $J = 8$  Hz)  
 MS (TSP) ; m/z 497 (MH<sup>+</sup>)

実施例1、2、3のいずれかで用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、具体的には参考例1~14で得られたいずれかの化合物を原料とし、他は実施例1、2、3いずれかと同様の方法を用いて以下の化合物を合成した。

実施例4 3-(2-フェニルエチル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.50 (2 H, d,  $J = 14$  Hz), 2.50~2.70 (4 H, m), 2.75~3.00 (6 H, m), 3.65~3.76 (4 H, m), 4.51 (2 H, s), 5.33 (2 H, s), 6.72~6.84 (3 H, m), 7.00 (1 H, d,  $J = 8$  Hz), 7.09~7.33 (8 H, m), 7.45 (1 H, m), 7.99 (1 H, d,  $J = 8$  Hz)

MS (ESI) ; m/z 511 (MH<sup>+</sup>)

実施例5 3-(4-N,N-ジエチルカルバモイルベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.13 (3 H, br-s), 1.25 (3 H, br-s), 1.70 (2 H, d,  $J = 14$  Hz), 2.60~2.80 (4 H, m), 2.85~3.05 (4 H, m), 3.25 (2 H, br-

s) , 3. 54 (2H, br-s) , 3. 72 (2H, t, J=6 Hz) , 4. 56 (2H, s) , 4. 61 (2H, s) , 5. 35 (2H, s) , 6. 76~6. 86 (3H, m) , 7. 01 (1H, d, J=8 Hz) , 7. 10~7. 24 (3H, m) , 7. 28~7. 52 (5H, m) , 7. 99 (1H, d, J=8 Hz)

MS (TSP) ; m/z 596 (M<sup>+</sup>)

実施例6 8-[3-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアズスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1. 73 (2H, d, J=14 Hz) , 1. 87 (2H, m) , 2. 52 (2H, t, J=7 Hz) , 2. 64 (2H, m) , 2. 82 (4H, m) , 3. 62 (2H, t, J=7 Hz) , 4. 73 (2H, s) , 5. 26 (2H, s) , 6. 22 (1H, br-s) , 6. 80~7. 00 (5H, m) , 7. 11 (1H, t, J=7 Hz) , 7. 29 (1H, d, J=7 Hz) , 7. 43 (1H, t, J=7 Hz) , 7. 96 (1H, d, J=7 Hz)

MS (EI) ; m/z 420 (M<sup>+</sup>)

実施例7 3-ベンジル-8-[3-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアズスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1. 71 (2H, d, J=14 Hz) , 1. 92 (2H, m) , 2. 50~3. 00 (8H, m) , 3. 63 (2H, t, J=7 Hz) , 4. 55 (2H, s) , 4. 59 (2H, s) , 5. 27 (2H, s) , 6. 80~6. 90 (3H, m) , 6. 96 (1H, d, J=7 Hz) , 7. 05~7. 50 (9H, m) , 7. 96 (1H, d, J=7 Hz)

MS (E I) ; m/z 510 (M<sup>+</sup>)

実施例8 3-シクロプロビルメチル-8-[3-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.29 (2H, q, J = 7 Hz), 0.59 (2H, q, J = 7 Hz), 1.00 (1H, m), 1.70 (2H, d, J = 14 Hz), 1.92 (2H, m), 2.50~3.00 (8H, m), 3.29 (2H, d, J = 7 Hz), 3.62 (2H, t, J = 7 Hz), 4.79 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.80~7.00 (5H, m), 7.11 (1H, t, J = 7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7 Hz), 7.44 (1H, t, J = 7 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (E I) ; m/z 474 (M<sup>+</sup>)

実施例9 8-[2-(2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.71 (2H, d, J = 14 Hz), 2.55~2.70 (4H, m), 2.80~2.95 (4H, m), 3.71 (2H, t, J = 7 Hz), 3.93 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.80~7.30 (8H, m), 7.57 (1H, m)

MS (FAB) ; m/z 437 (MH<sup>+</sup>)

実施例10 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, d, J = 14 Hz),

2. 60~2. 75 (4H, m), 2. 80~3. 05 (4H, m), 3. 72 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 3. 92 (3H, s), 4. 53 (2H, s), 4. 59 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 5. 37 (2H, s), 6. 70~7. 40 (12H, m), 7. 56 (1H, m)

MS (FAB) ; m/z 527 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 1 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 0. 29 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 0. 59 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 0. 99 (1H, m), 1. 67 (2H, d,  $J = 14$  Hz), 2. 60~2. 75 (4H, m), 2. 85~3. 05 (4H, m), 3. 29 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 3. 72 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 3. 93 (3H, s), 4. 78 (2H, s), 5. 37 (2H, s), 6. 80~7. 30 (7H, m), 7. 57 (1H, m)

MS (FAB) ; m/z 491 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 2 8-[2-(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1. 71 (2H, d,  $J = 14$  Hz), 2. 68 (4H, m), 2. 87 (4H, m), 3. 70 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 3. 82 (3H, s), 4. 73 (2H, s), 5. 30 (2H, s), 6. 22 (1H, br-s), 6. 80~7. 50 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 473 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1.3 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.69 (2H, d, J = 14 Hz), 2.70 (4H, m), 2.80~3.05 (4H, m), 3.71 (2H, t, J = 7 Hz), 3.82 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.59 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.75~7.50 (13H, m)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1.4 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.29 (2H, q, J = 7 Hz), 0.59 (2H, q, J = 7 Hz), 1.00 (1H, m), 1.66 (2H, d, J = 14 Hz), 2.60~2.75 (4H, m), 2.80~3.00 (4H, m), 3.29 (2H, d, J = 7 Hz), 3.70 (2H, t, J = 7 Hz), 3.82 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.80~7.50 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 491 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1.5 8-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.73 (2H, d, J = 14 Hz), 2.65~2.80 (4H, m), 2.90~3.05 (4H, m), 3.71 (2H, t, J = 7 Hz), 3.84 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 2 Hz), 6.67 (1H, dd,

$J = 9 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ Hz}$ ),  $6.80 \sim 6.95$  (3H, m),  $7.15 \sim 7.30$  (3H, m),  $7.88$  (1H, d,  $J = 9 \text{ Hz}$ )  
 MS (TSP) ; m/z 437 (MH<sup>+</sup>)

実施例 16 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm)  $1.69$  (2H, d,  $J = 14 \text{ Hz}$ ),  $2.60 \sim 2.75$  (4H, m),  $2.80 \sim 3.00$  (4H, m),  $3.69$  (2H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  $3.85$  (3H, s),  $4.54$  (2H, s),  $4.60$  (2H, s),  $5.34$  (2H, s),  $6.45 \sim 6.85$  (5H, m),  $7.10 \sim 7.40$  (7H, m),  $7.90$  (1H, d,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

MS (TSP) ; m/z 527 (MH<sup>+</sup>)

実施例 17 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm)  $0.29$  (2H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  $0.59$  (2H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  $1.00$  (1H, m),  $1.66$  (2H, d,  $J = 14 \text{ Hz}$ ),  $2.60 \sim 2.75$  (4H, m),  $2.80 \sim 3.00$  (4H, m),  $3.29$  (2H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  $3.68$  (2H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  $3.85$  (3H, s),  $4.78$  (2H, s),  $5.33$  (2H, s),  $6.48$  (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ ),  $6.67$  (1H, dd,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 2H),  $6.80 \sim 6.90$  (3H, m),  $7.20 \sim 7.30$  (2H, m),  $7.89$  (1H, d,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

MS (TSP) ; m/z 491 (MH<sup>+</sup>)

実施例 18 8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-(3-メトキシフェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.71 (2H, d, J = 14 Hz), 2.62~2.80 (4H, m), 2.81~2.98 (4H, m), 3.71 (2H, t, J = 6 Hz), 3.74 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.35~6.50 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8 Hz), 7.09~7.16 (2H, m), 7.46 (2H, t, J = 8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8 Hz)

MS (TSP) ; m/z 437 (MH<sup>+</sup>)

実施例 19 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-(3-メトキシフェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.69 (2H, d, J = 14 Hz), 2.67~2.81 (4H, m), 2.84~3.03 (4H, m), 3.69~3.75 (5H, m), 4.52 (2H, s), 4.58 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.27~6.45 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8 Hz), 7.04~7.16 (2H, m), 7.25~7.40 (5H, m), 7.45 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 8 Hz)

MS (ESI) ; m/z 527 (MH<sup>+</sup>)

実施例 20 8-[(S)-2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)-3-フェニルプロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.64 (2H, d, J = 14 Hz), 2.50~2.80 (6H, m), 2.90~3.10 (4H, m), 4.68

(2 H, s), 4.93 (1 H, m), 5.06 (1 H, d, J = 9 Hz), 5.13 (1 H, d, J = 9 Hz), 6.60~6.75 (4 H, m), 6.90~7.00 (3 H, m), 7.10~7.30 (6 H, m), 7.46 (1 H, t, J = 9 Hz), 7.94 (1 H, d, J = 9 Hz)

MS (TSP) ; m/z 497 (MH<sup>+</sup>)

実施例2.1 3-ベンジル-8-[ (S)-2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)-3-フェニルプロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.61 (2 H, d, J = 14 Hz), 2.50~2.85 (6 H, m), 2.90~3.10 (4 H, m), 4.49 (2 H, s), 4.57 (2 H, s), 4.94 (1 H, m), 5.06 (1 H, d, J = 9 Hz), 5.13 (1 H, d, J = 9 Hz), 6.60~6.70 (3 H, m), 6.85~7.00 (3 H, m), 7.05~7.50 (12 H, m), 7.94 (1 H, d, J = 9 Hz)

MS (TSP) ; m/z 587 (MH<sup>+</sup>)

実施例2.2 3-シクロプロピルメチル-8-[ (S)-2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)-3-フェニルプロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.27 (2 H, q, J = 7 Hz), 0.57 (2 H, q, J = 7 Hz), 0.97 (1 H, m), 1.58 (2 H, d, J = 14 Hz), 2.50~2.80 (6 H, m), 2.90~3.10 (4 H, m), 3.26 (2 H, d, J = 7 Hz), 4.73 (2 H, s), 4.92 (1 H, m), 5.05 (1 H, d, J = 9 Hz), 5.13 (1 H, d, J = 9 Hz), 6.65~6.75 (3 H, m), 6.90~7.50 (10 H,

m) , 7. 94 (1H, d, J = 9 Hz)

MS (EI) ; m/z 550 (M<sup>+</sup>)

実施例2.3 8-[ (R)-2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)-3-フェニルプロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.64 (2H, d, J = 14 Hz), 2.50~2.80 (6H, m), 2.90~3.10 (4H, m), 4.68 (2H, s), 4.93 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 9 Hz), 5.13 (1H, d, J = 9 Hz), 6.60~6.75 (4H, m), 6.90~7.00 (3H, m), 7.10~7.30 (6H, m), 7.46 (1H, t, J = 9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9 Hz)

MS (TSP) ; m/z 497 (MH<sup>+</sup>)

実施例2.4 3-ベンジル-8-[ (R)-2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)-3-フェニルプロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.61 (2H, d, J = 14 Hz), 2.50~2.85 (6H, m), 2.90~3.10 (4H, m), 4.49 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.94 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 9 Hz), 5.13 (1H, d, J = 9 Hz), 6.60~6.70 (3H, m), 6.85~7.00 (3H, m), 7.05~7.50 (12H, m), 7.94 (1H, d, J = 9 Hz)

MS (TSP) ; m/z 587 (MH<sup>+</sup>)

実施例2.5 3-シクロプロピルメチル-8-[ (R)-2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)-3-フェニル

プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.27 (2H, q, J=7 Hz), 0.57 (2H, q, J=7 Hz), 0.97 (1H, m), 1.58 (2H, d, J=14 Hz), 2.50~2.80 (6H, m), 2.90~3.10 (4H, m), 3.26 (2H, d, J=7 Hz), 4.73 (2H, s), 4.92 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=9 Hz), 5.13 (1H, d, J=9 Hz), 6.65~6.75 (3H, m), 6.90~7.50 (10H, m), 7.94 (1H, d, J=9 Hz)  
MS (TSP) ; m/z 551 (MH<sup>+</sup>)

実施例26 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.28 (2H, m), 0.58 (2H, m), 1.00 (1H, m), 1.68 (2H, br-s), 2.65 (4H, m), 2.89 (4H, m), 3.29 (2H, d, J=7 Hz), 3.72 (2H, t, J=7 Hz), 4.78 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.38 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=8 Hz), 7.12 (1H, t, J=8 Hz), 7.43 (2H, m), 7.46 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=8 Hz)  
MS (TSP) ; m/z 461 (MH<sup>+</sup>)

実施例27 3-イソプロピル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.25 (6H, d, J=7 Hz),

1. 61 (2H, br-s), 2. 63 (4H, m), 2. 92 (4H, m) 3. 70 (2H, t, J=5. 8 Hz), 4. 43 (1H, m), 4. 65 (2H, s), 5. 34 (2H, s), 6. 84 (3H, m), 7. 00 (1H, d, J=8 Hz), 7. 11 (1H, t, J=8 Hz), 7. 21 (2H, t, J=8 Hz), 7. 46 (1H, m), 7. 98 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 449 (MH<sup>+</sup>)

実施例28 3-シクロヘキシリメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0. 99 (1H, m), 1. 20 (2H, m), 1. 70 (10H, m), 2. 68 (4H, br-s), 2. 92 (4H, m), 3. 24 (2H, d, J=7 Hz), 3. 70 (2H, t, J=7 Hz), 4. 66 (2H, s), 5. 34 (2H, s), 6. 82 (3H, m), 7. 00 (1H, d, J=7 Hz), 7. 11 (1H, t, J=7 Hz), 7. 23 (2H, t, J=7 Hz), 7. 47 (1H, m), 7. 98 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 503 (MH<sup>+</sup>)

実施例29 3-メチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1. 67 (2H, br-s), 2. 65 (4H, m), 2. 88 (4H, m), 2. 99 (3H, s), 3. 70 (2H, t, J=6 Hz), 4. 66 (2H, s), 5. 34 (2H, s), 6. 84 (3H, m), 7. 00 (1H, d, J=8 Hz), 7. 11 (1H, t, J=8 Hz), 7. 22 (2H, m), 7. 45 (1H, m), 7. 99 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 421 (MH<sup>+</sup>)

実施例30 3-(4-フルオロベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.66 (2H, br-s), 2.66 (4H, m), 2.93 (4H, m), 3.71 (2H, t, J=6Hz), 4.53 (2H, s), 4.55 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.78 (3H, m), 6.99~7.27 (8H, m), 7.47 (1H, m), 7.99 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 515 (MH<sup>+</sup>)

実施例31 3-(3-フルオロベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, br-s), 2.68 (4H, m), 2.89 (2H, br-s), 2.96 (2H, br-s), 3.72 (2H, t, J=6Hz), 4.56 (2H, s), 4.58 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.81 (3H, m), 7.00 (4H, m), 7.21 (3H, m), 7.38 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.99 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 515 (MH<sup>+</sup>)

実施例32 3-(4-メチルベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, br-s), 2.

3.4 (3H, s), 2.68 (4H, m), 2.88 (2H, br-s), 2.97 (2H, br-s), 3.71 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 4.52 (2H, s), 4.55 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.78 (3H, m), 7.00 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4.16 (7H, m), 7.46 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 8$  Hz)

MS (TSP) ; m/z 511 (MH<sup>+</sup>)

実施例33 3-(3-メチルベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.69 (2H, br-s), 2.34 (3H, s), 2.69 (4H, m), 2.89 (2H, br-s), 2.95 (2H, br-s) 3.72 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 4.54 (2H, s), 4.55 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.79 (3H, m), 6.80~7.26 (8H, m), 7.47 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 8$  Hz)

MS (TSP) ; m/z 511 (MH<sup>+</sup>)

実施例34 3-(2-メチルベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.68 (2H, br-s), 2.34 (3H, s), 2.69 (4H, m), 2.80 (2H, br-s), 2.98 (2H, m), 3.71 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 4.47 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.78 (3H, m), 7.00 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4.11~7.26 (7H, m), 7.47 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 8$  Hz)

MS (TSP) ; m/z 511 (MH<sup>+</sup>)

実施例35 3-(4-メトキシベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, br-s), 2.66 (4H, m), 2.94 (2H, br-s), 2.96 (2H, m), 3.71 (2H, t, J=6Hz), 3.80 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.78 (3H, m), 6.88 (2H, s, J=8Hz), 7.01 (1H, d, J=8Hz), 7.25 (5H, m), 7.49 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8Hz)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH<sup>+</sup>)

実施例36 3-(3-メトキシベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, br-s), 2.68 (4H, m), 2.79 (2H, br-s), 2.98 (2H, m), 3.71 (2H, t, J=6Hz), 3.79 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.56 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.81 (6H, m), 7.00 (1H, d, J=8Hz), 7.15 (3H, m), 7.26 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8Hz)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH<sup>+</sup>)

実施例37 3-エチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.63 (2H, br-s), 2.64 (4H, m), 2.90 (4H, m) 3.48 (2H, q, J=7Hz), 3.70 (2H, t, J=6Hz), 4.68 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.82 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=8Hz), 7.11 (1H, t, J=8Hz), 7.22 (2H, t, J=8Hz), 7.47 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8Hz)

MS (TSP) ; m/z 435 (MH<sup>+</sup>)

実施例38 3-(2-フルオロベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, br-s), 2.65 (4H, m), 2.94 (4H, m), 3.71 (2H, t, J=6Hz), 4.66 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.83~7.28 (9H, m), 7.35 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8Hz)

MS (TSP) ; m/z 515 (MH<sup>+</sup>)

実施例39 3-(2-クロロベンジル)-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.67 (2H, br-s), 2.68 (4H, m), 2.95 (4H, m), 3.71 (2H, t, J=6Hz), 4.61 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.78 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=8Hz), 7.21~7.48 (8H, m), 7.99 (1H, d, J=8Hz)

MS (TSP) ; m/z 531 (MH<sup>+</sup>), 533

実施例4 0 3 - (2 - メトキシベンジル) - 8 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - ベンゾオキサジン - 4 - オン - 3 - イル) エチル] - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4, 5] デカン - 4 - オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, br-s), 2.70 (4H, m), 2.90 (2H, br-s), 3.00 (2H, m), 3.71 (2H, t, J=6Hz), 3.81 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.79 (3H, m), 6.99 (3H, m), 7.21 (4H, m), 7.32 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.99 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH<sup>+</sup>)

実施例4 1 3 - (2 - シアノベンジル) - 8 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - ベンゾオキサジン - 4 - オン - 3 - イル) エチル] - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4, 5] デカン - 4 - オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, br-s), 2.64 (4H, m), 2.99 (4H, m), 3.71 (2H, t, J=6Hz), 4.64 (2H, s), 4.83 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.83 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.20 (2H, t, J=8Hz), 7.50 (3H, m), 7.61 (1H, t, J=8Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 7.99 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 522 (MH<sup>+</sup>)

実施例4 2 3 - (2 - ブロモベンジル) - 8 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - ベンゾオキサジン - 4 - オン - 3 - イル) エチル] - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4, 5] デカン - 4 - オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.68 (2H, br-s), 2.

6.8 (4 H, m), 2.99 (4 H, m), 3.71 (2 H, t,  $J = 6$  Hz),  
 4.58 (2 H, s), 4.74 (2 H, s), 5.34 (2 H, s), 6.7  
 8 (3 H, m), 7.00 (1 H, d,  $J = 8$  Hz), 7.21 (4 H, m),  
 7.43 (2 H, d,  $J = 8$  Hz), 7.50 (1 H, m), 7.58 (1 H,  
 d,  $J = 8$  Hz), 7.99 (1 H, d,  $J = 8$  Hz)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH<sup>+</sup>), 577

実施例4 3 8-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オノ-2-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.71 (2 H, d,  $J = 14$  Hz),  
 2.60~2.75 (4 H, m), 2.90 (4 H, m), 3.04 (2 H, t,  
 $J = 7$  Hz), 3.67 (2 H, t,  $J = 7$  Hz), 3.73 (2 H, t,  $J =$   
 $7$  Hz), 4.72 (2 H, s), 6.03 (1 H, br-s), 6.80~6.  
 90 (3 H, m), 7.10~7.50 (5 H, m), 8.08 (1 H, d,  $J$   
 $= 9$  Hz)

MS (TSP) ; m/z 405 (MH<sup>+</sup>)

実施例4 4 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オノ-2-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 0.29 (2 H, q,  $J = 7$  Hz),  
 0.58 (2 H, q,  $J = 7$  Hz), 0.99 (1 H, m), 1.67 (2 H,  
 d,  $J = 14$  Hz), 2.55~2.75 (4 H, m), 2.80~3.00 (4  
 H, m), 3.04 (2 H, t,  $J = 7$  Hz), 3.29 (2 H, d,  $J = 7$  Hz),  
 3.67 (2 H, t,  $J = 7$  Hz), 3.74 (2 H, m), 4.78 (2  
 H, s), 6.75~6.90 (3 H, m), 7.10~7.50 (5 H, m),

8. 08 (1 H, d, J = 9 Hz)

MS (TSP) ; m/z 459 (MH<sup>+</sup>)

実施例45 8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.73 (2H, d, J = 14 Hz), 2.74 (4H, m), 2.90 (4H, m), 3.80 (2H, m), 4.73 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.84 (1H, br-s), 6.80~6.90 (3H, m), 7.20~7.45 (5H, m), 8.12 (1H, d, J = 9 Hz)

MS (TSP) ; m/z 423 (MH<sup>+</sup>)

実施例46 3-ベンジル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.70 (2H, d, J = 14 Hz), 2.60~2.80 (4H, m), 2.85~3.10 (4H, m), 3.80 (2H, t, J = 7 Hz), 4.51 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.60~6.75 (3H, m), 7.10~7.45 (10H, m), 8.12 (1H, d, J = 9 Hz)

MS (TSP) ; m/z 513 (MH<sup>+</sup>)

実施例47 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(2,3-ジヒドロ-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.29 (2H, q, J = 7 Hz),

0. 58 (2 H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 0. 97 (1 H, m), 1. 66 (2 H, d,  $J = 14 \text{ Hz}$ ), 2. 60~2. 75 (4 H, m), 2. 80~3. 00 (4 H, m), 3. 29 (2 H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 3. 78 (2 H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 4. 75 (2 H, s), 4. 78 (2 H, s), 6. 75~6. 90 (3 H, m), 7. 15~7. 45 (5 H, m), 8. 12 (1 H, d,  $J = 9 \text{ Hz}$ )  
 MS (TSP) ;  $m/z$  477 (MH<sup>+</sup>)

実施例48 3-ベンジル-8-[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1. 69 (2 H, d,  $J = 14 \text{ Hz}$ ), 2. 60~2. 75 (4 H, m), 2. 85~3. 10 (4 H, m), 3. 69 (2 H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 4. 30 (1 H, br-s), 4. 53 (2 H, s), 4. 59 (2 H, s), 4. 75 (2 H, s), 6. 70~6. 95 (4 H, m), 7. 10~7. 40 (9 H, m), 7. 95 (1 H, d,  $J = 9 \text{ Hz}$ )  
 MS (TSP) ;  $m/z$  496 (MH<sup>+</sup>)

実施例49 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 0. 29 (2 H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 0. 58 (2 H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 0. 99 (1 H, m), 1. 66 (2 H, d,  $J = 14 \text{ Hz}$ ), 2. 55~2. 75 (4 H, m), 2. 80~3. 00 (4 H, m), 3. 28 (2 H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 3. 69 (2 H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 4. 30 (1 H, br-s), 4. 74 (2 H, s), 4. 77 (2 H, s), 6. 80~6. 95 (5 H, m), 7. 15~7. 35 (3 H, m), 7. 95 (1 H, d,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

MS (TSP) ; m/z 460 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5.0 8-[2-(3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.69 (2H, d, J = 14 Hz), 2.60~3.00 (8H, m), 4.14 (2H, d, J = 7 Hz), 4.73 (2H, s), 6.70~6.90 (4H, m), 7.28 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.77 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (TSP) ; m/z 404 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5.1 3-ベンジル-8-[2-(3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.67 (2H, d, J = 14 Hz), 2.60~3.10 (8H, m), 4.14 (2H, d, J = 7 Hz), 4.53 (2H, s), 4.58 (2H, s), 6.70~6.85 (3H, m), 7.20~7.40 (7H, m), 7.52 (1H, m), 7.77 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (TSP) ; m/z 494 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5.2 3-シクロプロピルメチル-8-[2-(3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン-3-イル)エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.29 (2H, q, J = 7 Hz), 0.58 (2H, q, J = 7 Hz), 0.99 (1H, m), 1.65 (2H,

d,  $J = 14$  Hz), 2.60~3.050 (8H, m), 3.28 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 4.13 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 4.77 (2H, s), 6.80~6.90 (3H, m), 7.28 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.77 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J = 7$  Hz)

MS (TSP) ; m/z 458 (MH<sup>+</sup>)

#### 試験例1 オピオイドδ受容体との結合親和性

オピオイドδ受容体の膜画分はラット前脳より調製した。膜画分の調製には、まずラット前脳を10倍量の0.32Mショ糖液でホモジナイズし、得られたホモジネートを900×gで10分間遠心分離した。続いて上清を11500×gで20分間遠心分離し、沈査を得た。この沈査をアッセイ緩衝液 (50 mM Tris-HCl, pH=7.4) にて遠心洗浄し、最終的に得られた膜画分を実験に使用した。

結合実験は、得られた膜画分と放射性リガンド [<sup>3</sup>H]-Naltrindoleとを用いて行った。被験化合物の存在下、膜画分と終濃度1nMの [<sup>3</sup>H]-Naltrindoleとを加えて、25°Cで90分間インキュベーションした。GF/Bフィルターで迅速濾過することにより反応を止め、さらに5mlのアッセイ緩衝液で洗浄した。放射活性は液体シンチレーションカウンターで計測した。非特異的結合は10μM Naltrindoleにより決定し、これとの差から特異的結合を算出した。各化合物のIC<sub>50</sub>値を非線形最小二乗法回帰分析により決定した後、Cheng and Prusoffの式を用いてKi値を算出した。

上記の方法により、本発明の化合物のオピオイドδ受容体結合親和性を測定した結果を次の表1にまとめた。

表 1

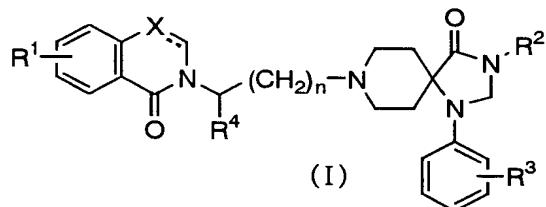
被験化合物	結合親和性 Ki(nM)
実施例 2 の化合物	2 1 7 6
実施例 1 4 の化合物	7 9 3
実施例 1 9 の化合物	5 9 7
実施例 2 2 の化合物	2 8 4 6
実施例 2 8 の化合物	1 4 9 1
実施例 3 1 の化合物	3 5 5
実施例 3 4 の化合物	4 5 2
実施例 3 6 の化合物	2 1 7
実施例 4 1 の化合物	2 3 4
実施例 4 6 の化合物	1 3 2 7
実施例 4 9 の化合物	5 5 0
実施例 5 1 の化合物	1 7 5 2

### 産業上の利用可能性

本発明により提供される化合物はオピオイド $\delta$ 受容体親和性を有しており、この特性を持つ医薬は、精神分裂病、鬱病、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、パーキンソン病をはじめとする中枢神経系疾患や疼痛をはじめとする末梢神経系疾患の予防及び／又は治療に有用である。

## 請求の範囲

1. 下記の一般式 (I) :



[式中、Xは、-O-、-S-、-N=、-NH-、又は-CH<sub>2</sub>-を表し、nは0、1、又は2を表し、

---は単結合又は二重結合を表し、

R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、又は置換されてもよい低級アルコキシ基を表し、

R<sup>2</sup>は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、又は置換されてもよい低級アルケニル基を表し、

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、又は置換されてもよい低級アルコキシ基を表し、

R<sup>4</sup>は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、又は置換されてもよい低級アルケニル基を表す]

で表される化合物又はその塩。

2. Xが-O-、-S-、-N=、-NH-、又は-CH<sub>2</sub>-であり、nが1、又は2であり、

---が単結合又は二重結合であり、

R<sup>1</sup>が水素原子又は置換されてもよい低級アルコキシ基であり、

R<sup>2</sup>が水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基であり、

R<sup>3</sup>が水素原子又は置換されてもよい低級アルコキシ基であり、

R<sup>4</sup>が水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基である、

請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

3. Xが—O—であり、

nが1であり、

—が単結合であり、

R<sup>1</sup>が水素原子又は低級アルコキシ基であり、

R<sup>2</sup>が水素原子又は飽和若しくは不飽和の3～6員炭素環基で置換されてもよい低級アルキル基であり、

R<sup>3</sup>が水素原子又は低級アルコキシ基であり、

R<sup>4</sup>が水素原子又は飽和若しくは不飽和の3～6員炭素環基で置換されてもよい低級アルキル基である、

請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

4. R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が置換低級アルキル基、置換低級アルケニル基、又は置換低級アルコキシ基である場合に、これらの基の置換基が飽和又は不飽和の3～6員炭素環基であり、

R<sup>2</sup>又はR<sup>4</sup>が置換低級アルキル基又は置換低級アルケニル基である場合に、これらの基の置換基が飽和又は不飽和の3～6員炭素環基である、請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

5. 請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

6. 請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質とともに製剤用添加物を含む医薬組成物の形態の請求の範囲第5項に記載の医薬。

7. オピオイドδ受容体親和性を有する医薬である請求の範囲第5項又は第6項に記載の医薬。

8. 中枢神経系疾患又は末梢神経系疾患の予防及び／又は治療のための医薬である請求の範囲第5項又は第6項に記載の医薬。

9. 中枢神経系疾患が精神分裂病、鬱病、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、又はパーキンソン病である請求の範囲第8項に記載の医薬。

10. 末梢神経系疾患が疼痛である請求の範囲第8項に記載の医薬。

11. 請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質を含有するオピオイドδ受容体作用薬。

12. 請求の範囲第5項又は第6項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の使用。

13. 中枢神経系疾患の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む方法。

14. 末梢神経系疾患の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09080

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/536, 31/4725, 31/517,  
31/5415, A61P25/00, 25/18, 25/24, 9/10, 25/08, 25/28, 25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/536, 31/4725, 31/517,  
31/5415, A61P25/00, 25/18, 25/24, 9/10, 25/08, 25/28, 25/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , CAOLD (STN) , REGISTRY (STN) , MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 99/59997, A1 (Novo Nordisk A/S) , 25 November, 1999 (25.11.99) , page 2, lines 23 to 30; examples 1 to 18; Claims & AU, 9938099, A1 & EP, 1080091, A1	1-12
Y	Monroe, Philip J., et al., 'Evaluation of the interactions of serotonergic and adrenergic drugs with $\mu$ , $\delta$ , and $\kappa$ opioid binding sites' Neurosci. Lett. (1991), Vol.133, pp.229-32, abstract, "Spiroxatrine" in "Table II"	1-12
Y	US, 5308844, A (Pierre Fabre Medicament) , 03 May, 1994 (03.05.94) , Claims; example; column 14, lines 53-65 & EP, 527081, A1 & FR, 2680172, A & JP, 5-194441, A	1-12
Y	Tejedor-Real, P. et al., 'Involvement of delta-opioid receptors in the effects induced by endogenous enkephalins on learned helplessness model', Eur. J. Pharmacol., (1998), Vol.354, No.1, pp.1-7	1-12
Y	Stevens C. W. et al., 'Supraspinal administration of	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 March, 2001 (14.03.01)

Date of mailing of the international search report  
27 March, 2001 (27.03.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/09080

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>opioids with selectivity for <math>\mu</math>-, <math>\delta</math>- and <math>\kappa</math>-opioid receptors produces analgesia in amphibians' Eur. J. Pharmacol., (1997) Vol.331, No.1, pp.15-21</p> <p>US, 3996363, A (Squibb, E. R., and Sons, Inc.), 07 December, 1976 (07.12.76), Claims &amp; CA, 1085851, A1 &amp; FR, 2313932, A1 &amp; DE, 2626291, A1 &amp; GB, 1555994, A &amp; JP, 52-000281, A2</p>	1-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/09080

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 13,14  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 13 and 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 C07D 471/10, A61K 31/536, 31/4725, 31/517,  
31/5415, A61P 25/00, 25/18, 25/24, 9/10, 25/08, 25/28, 25/16

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 C07D 471/10, A61K 31/536, 31/4725, 31/517,  
31/5415, A61P 25/00, 25/18, 25/24, 9/10, 25/08, 25/28, 25/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 99/59997, A1 (Novo Nordisk A/S), 25.11月.1999 (25.11.99), 第2頁第23-30行、実施例1-18及び請求の範囲参照 & AU, 9938099, A1 & EP, 1080091, A1	1-12
Y	Monroe, Philip J., et al., 'Evaluation of the interactions of serotonergic and adrenergic drugs with $\mu$ , $\delta$ , and $\kappa$ opioid binding sites' Neurosci. Lett. (1991), Vol. 133, pp. 229-32, 要約及び「Table II」の「Spiroxatrine」の欄参照	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

14. 03. 01

## 国際調査報告の発送日

27.03.01

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

新留 豊



4C 9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	US, 5308844, A (Pierre Fabre Medicament), 3.5月.1994 (03.05.94), 請求の範囲, 実施例及び第14欄第53-65行参照 & EP, 527081, A1 & FR, 2680172, A & JP, 5-194441, A	1-12
Y	Tejedor-Real, P. et al., 'Involvement of delta-opioid receptors in the effects induced by endogenous enkephalins on learned helplessness model' Eur. J. Pharmacol., (1998) Vol. 354, No. 1, pp. 1-7	1-12
Y	Stevens C. W. et al., 'Supraspinal administration of opioids with selectivity for $\mu$ -, $\delta$ - and $\kappa$ -opioid receptors produces analgesia in amphibians' Eur. J. Pharmacol., (1997) Vol. 331, No. 1, pp. 15-21	1-12
A	US, 3996363, A (Squibb, E. R., and Sons, Inc.), 7.12月.1976(07.12.76), 請求の範囲参照, & CA, 1085851, A1 & FR, 2313932, A1 & DE, 2626291, A1 & GB, 1555994, A & JP, 52-000281, A2	1-12

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 13, 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 13, 14 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。